

缺氧预适应： 一种缺氧防治的新理念 与新策略

吕国蔚 主编

北京大学医学出版社

缺氧预适应： 一种缺氧防治的新理念与新策略

主 编 吕国蔚
副主编 崔秀玉
高翠英
邵 国

北京大学医学出版社

QUEYANG YUSHIYING: YIZHONG QUEYANG FANGZHI DE XINLINIAN YU XINCELÜE

图书在版编目 (CIP) 数据

·缺氧预适应: 一种缺氧防治的新理念与新策略/吕国蔚主编. —北京: 北京大学医学出版社, 2005.1
ISBN 7-81071-741-3

I. 缺… II. 吕… III. 缺氧 - 防治 IV. R594.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 113036 号

缺氧预适应: 一种缺氧防治的新理念与新策略

主 编: 吕国蔚

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100083) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京东方圣雅印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 药蓉 责任校对: 周励 责任印制: 张京生

开 本: 787 mm × 1 092 mm 1/16 印张: 20.5 字数: 515 千字

版 次: 2005 年 1 月第 1 版 2005 年 1 月第 1 次印刷 印数: 1-2 000 册

书 号: ISBN 7-81071-741-3/R·741

定 价: 53.50 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

序

缺氧所引起的机体的一系列变化及其机理是一个重要的科学问题。缺氧的防治尤具重大的实际意义。吕国蔚教授实验室长期以来对缺氧预适应进行了系统的研究。他们早在 1963 年就曾提出假设：重复性暴露于低氧，可使机体的组织和细胞获得对缺氧的高度耐受性。在相应的动物模型上，他们从生化、生理等多个侧面所进行的一系列原创性研究提示，重复性低氧暴露所致的低氧预适应，有可能为缺氧的防治提供一种有别于传统吸氧疗法的新策略。在本专著中，吕国蔚教授及其同事总结了他们多年的研究成果，这些成果翔实地反映了他们在这—领域所做的巨大努力。不仅如此，本书还提供了这项研究的背景知识，这使对此领域不太熟悉的读者有可能对研究主题有更好的把握。

我认识吕教授多年，对于他在研究上的坚持不懈和对科学的执着热情深表敬佩。1995 年我和吕国蔚教授一起应邀出席中国台湾的神经科学年会。在会上他对其研究成果的系统介绍，以及中国台湾同行的良好反响都给我留下了深刻的印象。本书的问世固然是吕教授多年研究的一个总结，更重要的是，它为一次更漫长的征程设定了新的起点。我们可以期待它对这一领域研究的重要推动作用。

杨雄里

二〇〇四年秋

Preface

Changes in an organism induced by hypoxia and the underlying mechanisms are of great interest in life science, and prevention and cure of hypoxia is in particular of important significance. The laboratory headed by Prof. G.W. Lu has extensively studies hypoxia preconditioning in the past several decades. As early as in 1963, Prof. Lu proposed that a variety of tissues and cells in an organism could achieve high tolerance to hypoxia following a repetitive exposure to hypoxia. As a result of a series of biochemical and physiological studies in animal models, Prof. Lu and his colleagues suggest that preconditioning produced by repetitive exposure to hypoxia may provide a new strategy for prevention and cure of hypoxia, distinct from the traditional therapy of oxygen inspiration. In this monograph, Prof. Lu and colleagues summarize the achievements they have obtained in this research field using multidisciplinary approaches in the past years, which fully reflect the great endeavors they have made for reaching the goals. Moreover, relevant background information is also provided in this monograph, which enables readers to understand the theme of the monograph easier.

I have known Prof. Lu for many years and highly admire his high perseverance in research and unflagging enthusiasm to science. I still have a most vivid memory of the enthusiastic responses from Taiwan province's colleagues to his lecture given in the Annual Conference of Neuroscience of Taiwan province in the fall of 1995 he and I were both invited. While this monograph is a summary of the research work in the past, more importantly, it will definitely set a new starting point for a longer exploration in the future. Needless to say, it may be highly expected that publication of this monograph will give a substantial impetus to the research in this field.



前 言

缺氧是临床医学最常见的一个基本病理过程和特殊环境医学最常见的一个基本环境课题。为了征服、防治缺氧,长期以来人们主要研究了缺氧对机体的影响和机体器官系统对缺氧的代偿,迄今人们所能采取的抗缺氧对策仍只限于吸氧疗法。

1963年我们发表了一篇题为《缺氧适应的组织机制》的综述,提出通过重复的缺氧暴露,机体的组织细胞可以获得对缺氧的高度耐受性的论断,随即建立了相应的动物模型,并进行了一系列的原创性观察,看来已为人类征服和防治缺氧提供了一种完全不同于缺氧适应传统观念的全新理念和一种完全有别于传统吸氧疗法的全新策略。本专著总结了我们在《中华医学杂志》、《J Appl Physiol》等国内外刊物上发表的86篇原著论文的结果,初步反映了我们的这些努力。

本专著由1.氧供与氧耗的生理过程、2.氧供与氧耗的病理过程、3.缺氧预适应的研究背景、4.缺氧预适应的研究结果和5.缺氧预适应的理论与机制等5部分组成。其中第1、2部分简要复习氧供与氧需的基础知识,第3、4、5部分为本专著的主体,系统介绍我们的一系列原创性研究成果与对这些成果的理性思考。第5部分的最后两篇论文用中英文写的《缺氧耐受极限与缺氧预适应》和《Hypoxic preconditioning: A novel intrinsic cytoprotective strategy》,可以作为本专著的摘要来阅读。

值此专著面世之际,特向杨雄里院士表示深深的谢忱,衷心感谢他在百忙中为本专著作序所给予的鼓励;向曾参与过本项研究的各位同事和研究生、向本专著及其原著论文曾涉及的国内外各位学者,表示由衷的谢意,感谢他们所付出的辛勤劳动和卓越贡献;还谨向国家自然科学基金会、北京市自然科学基金会、北京市教委和北京大学医学出版社表示深切的谢忱,感谢他们对本项研究所给予的慷慨资助和对本专著出版所给予的热情支持。

如果说上面提到的《缺氧适应的组织机制》曾被国内同道誉为先驱性文献,那么这部专著的出版也许可以喻为有关领域零的突破。但愿它能受到读者的首肯,能为临床医学、高原医学、航天医学、运动医学以及基础医学界的专家、学者、教授、医师、研究生和大学生提供一些新鲜的缺氧防治理念,并在实践中予以验测,让本专著的一些理念受到实践的检验,尤其欢迎各位读者对本专著给予积极的反馈,提出您们的宝贵建议和意见。

吕国蔚

2004年5月

于首都医科大学低氧医学研究所

Foreword

Hypoxia is a basic pathological process seen commonly in clinical medicine as well as a subject of great importance in special environmental medicine. To prevent and cure hypoxia-caused symptoms has long been studied. Nevertheless, common strategy adopted for antihypoxia has still been limited to the treatment of oxygen inspiration till now.

In a review article entitled "*Tissue-cell mechanism underlying hypoxic adaptation*" published in 1963, we proposed that high tolerance to hypoxia may be achieved at tissue-cell level by repetitive exposure to hypoxia. A corresponding animal model was then developed and a series of original observations have been made on the model. Abundant experimental evidence suggests that this novel strategy is radically different from the traditional oxygen inspiration in regards to the prevention and cure of hypoxia. The present monograph is a summary of our results described in 86 original and review articles published in the past four decades.

The monograph is composed of 5 parts: 1. physiological process of oxygen supply and consumption, 2. pathological process of oxygen supply and consumption, 3. research background of hypoxic preconditioning, 4. research results of hypoxic preconditioning, and 5. mechanism underlying hypoxic preconditioning. Basal knowledge regarding oxygen supply and consumption is briefly reviewed in the part 1 and 2, and the part 3, 4 and 5, major parts of the monograph, introduce a series of original research achievements and theoretical thinking on them done by us. The final two papers in the 5th part entitled "*Hypoxic preconditioning: a novel strategy for fighting against hypoxia*" written in both Chinese and English could be read as an abstract of the monograph.

Upon publication of the monograph, the authors would like to express their special thanks to Academician Xiongli Yang for his encouragement by writing the preface. Our gratitude is extended to all colleagues and graduates who have engaged in the study on the project on hypoxic preconditioning and all authors whose publications have been referred and cited in the monograph for their industrious work and excellent contribution. Our gratitude is also extended to National Natural Science Foundation of China and Beijing Natural Science Foundation, Municipal Education Committee of Beijing and Peking University Medical Press for their financial and enthusiastic support to our experimental research projects on which the monograph is based and the publication of the monograph.

Guo-Wei Lu, M.D.
Professor and Director
Institute for Hypoxia Medicine,
Capital University of Medical Science
May, 2004

目 录

1. 氧供与氧耗的生理过程	(1)
1.1. 空气进、出肺的运动	(1)
1.2. 气体在肺泡与血液间的运动	(4)
1.3. 血液通过肺的运动	(5)
1.4. 肺通气与肺血流灌注平衡	(5)
1.5. 氧与二氧化碳的血液运输	(6)
1.6. 肺通气的调控	(7)
1.7. 肺在调节酸碱平衡中的作用	(8)
1.8. 生物能量学	(9)
1.9. 血氧指标	(11)
2. 氧供与氧耗的病理过程	(13)
2.1. 缺氧病理过程	(13)
2.2. 低氧特殊环境	(14)
2.3. 低氧的即刻效应	(16)
2.4. 低氧的长期效应	(16)
2.5. 缺氧损伤效应	(16)
2.6. 缺氧适应反应	(18)
3. 缺氧预适应的研究背景	(20)
3.1. 低氧的反应通路	(20)
3.2. 低氧适应的进化	(23)
3.3. 低氧耐受动物细胞的耐低氧策略	(30)
3.4. 缺氧适应的组织细胞机制	(33)
3.5. 缺氧预适应研究的现状与前景	(52)
3.6. 低氧/缺血性预适应的脑机制	(57)
3.7. 缺氧损伤及耐受的细胞机制	(63)
4. 缺氧预适应的研究结果	(67)
4.1. 缺氧预适应的保护效应	(67)
4.2. 缺氧预适应的形态学	(94)
4.3. 缺氧预适应的生理学	(102)
4.4. 缺氧预适应的神经化学变化 (一)	(137)
4.5. 缺氧预适应的神经化学变化 (二)	(198)
4.6. 缺氧预适应的分子神经生物学	(234)
5. 缺氧预适应的理论机制	(276)
5.1. 缺氧的防治策略与措施	(276)
5.2. 吸氧疗法的适用性与局限性	(277)
5.3. 缺氧预适应的脑机制	(277)
5.4. 低氧耐受极限与低氧预适应	(285)
5.5. Hypoxic preconditioning: A novel intrinsic cytoprotective strategy	(293)
附录: 已发表的论文 (第 3、4、5 部分)	(310)

Contents

1. Physiological Process of Oxygen Supply and Consumption	(1)
1.1. Moving air into and out the lung	(1)
1.2. Movement of gas between alveolar air and blood	(4)
1.3. Movement of blood through the lung	(5)
1.4. Balancing pulmonary ventilation and blood perfusion	(5)
1.5. Oxygen and carbon dioxide transport by the blood	(6)
1.6. Control of pulmonary ventilation	(7)
1.7. Role of the lungs in regulation of acid-base balance	(8)
1.8. Bioenergetics	(9)
1.9. Indexes of blood oxygen	(11)
2. Pathological Process of Oxygen Supply and Consumption	(13)
2.1. Pathological process of hypoxia	(13)
2.2. Special environment of hypoxia	(14)
2.3. Immediate effects of hypoxia	(16)
2.4. Long-term effects of hypoxia	(16)
2.5. Injury response to hypoxia	(16)
2.6. Adaptive response to hypoxia	(18)
3. Research Background of Hypoxic Preconditioning	(20)
3.1. Response pathway of hypoxia	(20)
3.2. Evolution of hypoxic adaptation	(23)
3.3. Hypoxia-tolerant strategy of hypoxia-tolerant animals' cells	(30)
3.4. Histocellular mechanism of hypoxic adaptation	(33)
3.5. Status quo and prospective of hypoxic preconditioning	(52)
3.6. Cerebral mechanisms of hypoxic/ischemic preconditioning	(57)
3.7. Cellular mechanisms of hypoxic damage and tolerance	(63)
4. Research Results of Hypoxic Preconditioning	(67)
4.1. Protective effects of hypoxic preconditioning	(67)
4.2. Morphology of hypoxic preconditioning	(94)
4.3. Physiology of hypoxic preconditioning	(102)
4.4. Neurochemistry of hypoxic preconditioning (I)	(137)
4.5. Neurochemistry of hypoxic preconditioning (II)	(198)
4.6. Molecular neurobiology of hypoxic preconditioning	(234)
5. Theoretical Mechanisms underlying Hypoxic Preconditioning	(276)
5.1. Strategy and method for prevention and treatment of hypoxia	(276)
5.2. Application and limitation of oxygen inspiration therapy	(277)
5.3. Cerebral mechanisms underlying hypoxic preconditioning	(277)
5.4. Tolerant limit to hypoxia and hypoxic preconditioning	(285)
5.5. Hypoxic preconditioning: A novel intrinsic cytoprotective strategy	(293)
Appendix: List of publications (part 3, 4 and 5)	(310)

1. 氧供与氧耗的生理过程

肺是外环境和身体相交通的一个部位。肺的表面积约有一个网球场那么大，因而与外环境的交接面积非常之大。这样大面积的交接既有优点也有不足。优点是利于交换，身体所需要的氧气可从吸入气中得到，身体所产生的二氧化碳可释入呼出气。肺通气的变动使氧供与机体的需求相匹配。此外，通气变化可改变血中二氧化碳的水平，从而改变体内的酸碱平衡。

与外环境相交通的缺点是肺向外界物质的暴露，因而肺也是一处防御部位。肺的防御系统有两个水平。首先是对付吸入颗粒。不同大小的颗粒不是直接从呼吸道排除，就是被吞噬细胞所消化。防御的第二个水平涉及免疫系统。外源性有机体启动身体的免疫反应，白细胞介入和产生抗体。

肺也是血液的一种贮库，血量减少时可将血液从肺动员出来。正常约有总血量的 20% 在肺，随左心室输出量的不同而有所增减。肺也有生物合成功能，从花生四烯酸合成白三烯，将血管紧张素 I 转换成有活性的血管紧张素 II，将去甲肾上腺素和 5-羟色胺转换成无活性的形式。

空气通过气管进入身体，气管不是气体交换的场所，但使吸入气温暖和湿润。小支气管止于由单层上皮细胞组成的肺泡，通过肺泡进行气体交换。肺泡的总面积相当于一个网球场。气管和肺泡的血液供应，为温湿吸入气提供热量和湿度，并为肺组织供应所需要的营养物质。肺泡周围器官的毛细血管网使肺泡内气体与血液中的气体相交换。

1.1. 空气进、出肺的运动

肺胸相互作用

肺悬于密闭的胸腔，借一薄层液体（称为胸液 pleural fluid）的表面张力固定于胸腔壁。由于肺和胸腔壁各自的弹性，胸腔壁倾向于向外扩张，肺泡倾向于向内收缩。这两种相对应的力量平衡的容量称为功能性残余容量（functional residual capacity, FRC），此时胸腔壁和肺处于“静息”位置，肺内的压力与大气压相等。吸气活动从 FRC 开始。

胸腔壁和肺的这两种相对立的力在胸腔壁和肺之间的空间（胸内空间 intrapleural space）内产生一种次大气压（subatmospheric pressure）。胸内空间是一个与外界空气不相通的密闭空间，所以胸腔容量变动时，肺被牵拉，肺容量也随之变动。

肺、胸内压

肺内和胸内的压力很小，只能以厘米水柱或毫米汞柱来计量。肺内压称为肺泡压（alveolar pressure），胸内空间的压力称为胸内压（intrapleural pressure）。

吸气与呼气

静息条件下，膈肌是主要的呼吸肌。舒张时，膈肌呈穹隆形，收缩时，膈肌下降、穹隆扁平引起胸腔容量增加。由于胸腔内部与大气隔绝，胸内容量的增加，使胸内压降低，胸廓膨胀，肺内压降低，低于大气压，空气被吸入肺。吸气结束时，肺泡压再与大气压相等，气流停止。膈肌舒张时，形成穹隆，胸腔容量降低，胸内压增高，使肺泡压高于大气压，将空气由肺逐出。因此，呼气是一个被动的过程。

肺通气需要增加时，胸壁肌肉协助，使胸腔容量增大，超过仅膈肌收缩和舒张时的胸腔容量。肋间外肌收缩，胸腔容量增大，肋间内肌收缩时，胸腔容量减少。

气流阻力

中等大小的支气管是形成气流阻力的主要场所。支气管平滑肌的收缩能力受自主神经系统影响。交感神经兴奋使其舒张，阻力降低；副交感神经兴奋的作用与其相反。吸烟刺激使阻力增加。

由于支气管由周围肺组织支持，肺容量的变化改变气道阻力。肺容量增加时，由于气管被牵开，阻力降低。气道阻力增大的病人经常从增高的 FRC 基础上呼吸，以降低阻力。

肺量与肺容量

肺可测量的各种量均被冠以特别的名称。空气出入肺需要的肺量称为潮气量 (tidal volume, TV)。安静呼吸过程中，潮气量由膈肌舒张引起。可以达到的高于潮气量的最大肺量称为吸气贮备量 (inspiratory reserve volume, IRV)。可以达到的低于潮气量的最小肺量称为呼气贮备量 (expiratory reserve volume, ERV)。像心脏那样，肺是不能完全排空的。强力呼气后肺内残留的空气量称为残余量 (RV)。

这 4 种肺量通过不同方式组合可算出 4 种肺容量：

$ERV + RV = \text{功能性残余容量 (FRC)}$

$TV + IRV = \text{吸气容量 (IC)}$

$ERV + TV + IRV = \text{肺活量 (VC)}$

$RV + ERV + TV + IRV = \text{肺总容量 (TLC)}$

死腔量

并非所有的吸入气都能够到达发生气体交换的肺区。这些空气量称为死腔量 (DS)，有两种成分。一种是解剖性死腔，由于气道的设计和气体交换无关。气道的量决定解剖性死腔量。死腔量的第二种成分是肺泡性死腔，即到达不被血液灌注的肺泡的气体量。解剖性死腔和肺泡性死腔的总和即生理性死腔。

肺内通气的不均匀性

不是所有的肺泡都能同等程度地充气。表面活性剂不存在时，这种差别会更加恶化。肺有如一个悬在胸腔壁上的湿海绵。人直立时，肺的重量将肺尖部从胸腔壁向下拉，挤压肺底部，这使胸内压在肺尖部更负，在肺底部则使胸内负压降低。如前所述，肺泡量取决于肺泡压与胸内压之间的差值。肺泡压在肺各部均相同，但由于不同肺区胸内压的不同，肺尖部肺

泡量比肺底部大（胸内压更负），以致呼吸开始时有些肺泡量比其他肺泡大。

如在谈到血管时所说，当肺泡量改变时，肺泡也表现出顺应性的变化。小量时，对量的增加所致的压力变化较小（顺应性大）；量大时压力变化较大（顺应性小）。呼吸开始时，各部胸内压降低的量相同。然而，由于肺尖部肺泡从较大的量开始，肺泡的顺应性较小，在同等程度的胸内压降低的情况下，肺泡量的变化较小。相反，肺底部的肺泡，由于它们在较小量上开始，顺应性较大。同等程度的胸内压降低，肺底部的肺泡的量比肺尖部增加得更多。因此，肺重量使肺泡处于不同的起始量，影响呼吸过程中不同部位的肺泡量能增加多少，肺底部肺泡比肺尖部肺泡通气多。

肺泡的表面张力会使肺泡排空成为大肺泡，假如肺泡有表面活性剂的作用的话。肺泡内表面覆有一薄层液体，起表面张力作用，使肺泡变小些。如果这种液体只是水，不管肺泡起始量大小，所有肺泡的表面张力都能相同。由于表面张力令肺泡变小，使肺泡产生一种压力。根据下述的 Laplace 定律，压力（ P ）和半径（ r ）、表面张力（ T ）之间的数学关系为：

$$P = T/r$$

由上式可见，如所有肺泡的表面张力相等，较小的肺泡（小 r ）将产生比大肺泡更大的压力。结果较小肺泡中气体将排空到较大肺泡，顺应性会变小，更难于充气。幸而肺泡表面的液体含有表面活性剂（一种由 II 型肺细胞分泌的磷脂），能降低肺泡表面张力，使表面张力随量而变化。量小的肺泡的表面张力小，量大的肺泡表面张力大，使不同大小的肺泡并存。

通气量公式

每一肺泡的个别通气量难以测定，而只能测定所有肺泡的平均通气量，其大小以每分通气量和肺泡通气量两种方式来表示通气量的不同方面。

不同时间进入肺的空气量可用每一呼吸不同的量或不同时间的呼吸数予以调整，其关系的数学表达即每分通气量：每分通气量（MV）= 潮气量（TV）× 呼吸频率（F）。

这一关系如同心输出量的计算：心输出量（CO）= 每搏输出量（SV）× 心率（HR）。

然而，由于解剖性死腔的存在，并非所有吸入的空气都能到达肺泡。为扣除死腔量，肺泡通气量由下式得到：肺泡通气量（ V_a ）=（潮气量 - 死腔量）× F =（TV-DS）× F。

根据这两个公式提示，不同的潮气量和不同的呼吸频率可产生同一每分通气量，但非同——肺泡通气量。假定死腔量为 150ml 时可见如表 1-1 所示的量。

表 1-1 设死腔量为 150ml 时每分通气量与肺泡通气量的比较

潮气量 (ml)	F (每分呼吸次数)	MV (ml/min)	V_a (ml/min)
300	20	6000	3000
500	12	6000	4200
600	10	6000	4500
150	40	6000	0

由表 1-1 可见，潮气量越大，成为死腔量的潮气量相对越小，在极端情况下，不管呼吸多快，如果潮气量不能超过死腔量，肺泡通气量都是零，不可能进行气体交换。当气喘

时，浅而快的呼吸，只能使热量通过气道向外环境辐射，但不能改变血液中的气体成分，因不能发生肺泡通气。

1.2. 气体在肺泡与血液间的运动

肺泡气与血液之间的气体运动是一种被动运动，决定于各种气体各自的浓度梯度。混合气体如空气中，每一种气体都呈现一种压力，即与各该气体在混合气体中所占的比例有关的压力。在海平面水平，空气中各种气体呈现 760mmHg 的总压力。氧占空气的 21%，所呈现的压力是 160mmHg (760mmHg 的 21%)。这一压力称为分压，对氧来说可缩写为 PO_2 。在海平面空气中每一种气体的分压和等于 760mmHg。

气体从分压高的区域流向分压低的区域。在一种气体和一种液体之间的分界面上，该气体在这两种介质之间运动，直到其分压相等。肺泡气与血液之间的气体在各自分压的基础上运动。如肺泡气中的分压高于血液，该气体即从肺泡移向血液，反之如该气体在血液中的分压高于肺泡，则向肺泡运动。通常肺泡中的氧分压高，二氧化碳分压低。在血液中这两种气体的分压是相反的。当血液流经肺毛细血管床时，正是由于这种分压差产生氧进入血液和二氧化碳离开血液的驱动力。

气体分压提供驱动力，但这种驱动力效益由以下两因素决定。首先是各种气体在两个分隔间之间的扩散速率的快慢。各种气体的扩散速率并不相同。第二个决定气体运动量的因素是血流速率。扩散不受限制时，血流速率决定有多少量的气体出入肺泡和血液。

肺泡气组成

在海平面 (760mmHg)，空气主要由氮和氧组成，二氧化碳极少或无。空气入肺，通过气道时被湿化，水蒸气成为吸入气的一部分，在体温水平，水蒸气的分压为 47mmHg。 PO_2 降为 150mmHg $[21\% \times (760 - 47)]$ 。吸入气到达肺泡，由于氧被血液摄取， PO_2 进一步降至 100mmHg，任何时刻肺泡气的 PO_2 都由通气速率决定，氧被肺血液移除。身体氧耗增加时，通气与肺血流之间的平衡并不匹配得很完善，失衡时将产生 PO_2 的区域差。

吸入气中 PCO_2 是零，但肺泡气是 40mmHg。通气与血流间的平衡也决定肺泡气 PCO_2 。活动增加时，组织产生较多的二氧化碳，通气和肺血流均增加，以排出多余的二氧化碳。

物理因素影响气体扩散

决定气体扩散的 4 个因素有表面积、气体在组织表面两侧的分压差、组织的厚度和扩散常数。表面积或分压差增加时，扩散气体量增加。但如组织厚度增大，扩散即减少。扩散常数与气体的可溶度和分子量有关。可溶度越大，分子量越小，扩散常数越大，气体扩散量越多。

正常条件下只有其中一个因素——气体分压变化。表面积和组织厚度只在疾病时改变。运动时氧分压降低，静脉血中二氧化碳分压增高。这些变化加强肺泡气中氧向血液扩散和血二氧化碳向肺泡气扩散。这些因素的数学表达为 Fick 定律：

$$\text{气体扩散} = \frac{\text{表面积} \times \text{扩散常数} \times \text{分压梯度}}{\text{组织厚度}}$$

血流量影响血液中的气体量

除扩散外，血流量能限制血液中的气体量。血液流经肺毛细血管约需 $3/4$ 秒，肺泡气中的氧在 $1/4$ 秒内与血液中的氧平衡。这意味着，在其余的 $2/4$ 秒，肺泡毛细血管血液不再摄取更多的氧；静息时被血液带走的氧量取决于血液流经肺毛细血管有多快。由于血液已与肺泡氧平衡，通过肺毛细血管的血量越多，移入身体其他部位的氧量越多。由于这个理由，氧被说成是有限灌注的。二氧化碳从血液清除也被认为是有限灌注的。只有在血流通过肺毛细血管快到小于 $1/4$ 秒时氧或二氧化碳的扩散才会影响这两种气体在血液中的量。

1.3. 血液通过肺的运动

左右心室平均每搏输出量相等，通过肺的血流量与通过全身的血流量一样多。然而，肺血管的阻力只是体循环阻力的 $1/10$ 。右心室与左心房之间的压差仅约 10mmHg 。

肺血管床的神经支配缺乏，以致其阻力主要由循环血液中的化学因子调节。去甲肾上腺素、5-羟色胺和组胺均增加阻力，而腺苷、乙酰胆碱和一氧化氮则降低阻力。缺氧时肺泡氧低却引起阻力增加，与对全身血管的影响相反。缺氧引起全身血管阻力升高的机制是血管收缩，其原因不明。

肺量影响肺血管阻力

肺泡血管和供应肺组织的其他肺泡外血管的阻力受肺量改变的影响不同。由于肺泡毛细血管不受结缔组织支持，其直径受肺泡量影响。肺量也即肺泡量大时，肺泡毛细血管受压，对血流的阻力增大。肺泡外毛细血管壁厚，其自然弹性使其直径减小，肺结缔组织保持其直径较大。肺量大时，结缔组织被牵拉，与肺泡外毛细血管缩窄的趋势相反。肺量小时，结缔组织不受牵拉，允许肺泡外血管缩小。肺量小时，由于肺泡外血管变窄，阻力增大；肺量大时，因肺泡血管变窄，阻力增大。

肺内血流量不均匀

由于重力引起不同区域的差别，肺泡充盈时也使不同区域的血流量有所不同。直立时，由于血液的重力，肺尖部到肺底部的压差约为 20mmHg 。这一附加的压力增加肺底部的血流量。因此，重力引致血流量区域性差异，由肺尖部到肺底部的血流量差异逐次增加。

1.4. 肺通气与肺血流灌注平衡

正常的通气 - 灌注失衡

肺泡通气 (V_a) 对心输出量 (CO 或 Q) 的比值 (通气 - 灌注比 V_a/Q) 约为 1。由于上述重力的影响，由肺尖到肺底部的通气与灌注有所不同。与肺尖部相比，肺底部的通气和灌注分别约为肺尖部的 3 和 19 倍。由于从肺尖到肺底的通气变化不如血流量变化那样大，由肺尖到肺底的 V_a/Q 值降低约 5 倍。这意味着肺尖通气过度，肺底灌注过度，即肺尖部 V_a/Q 高，肺底部 V_a/Q 低，这种失衡现象也称为 $V-Q$ 失匹配 (mismatch)。

由于 V_a/Q 的区域差, 由肺尖到肺底的气体交换也有差别。高 V_a/Q 增加肺泡毛细血管的氧分压, 降低其中的二氧化碳分压, 结果导致通气 - 灌注比下降, 离开肺尖毛细血管的血液会有较高的氧分压和较低的二氧化碳分压。所有肺区的血液汇合成混合的静脉血离开肺时, 血液的氧分压低于肺泡气的氧分压。这一差别称为肺泡 - 动脉氧差。正常时这一氧分压差极小, 约 4mmHg, 但在肺疾患时增高。

短路

短路指因无通路而致的 V_a/Q 是零的一种状态。通气缺如发生在两种情况, 即血管床接触不到肺泡或肺泡不能进行气体交换。后一情况是由于物理阻塞(不通气)或者对气体不通透。

正常也存在短路, 例如, 有些灌注小支气管的动脉血直接流入肺静脉而不灌注肺。这型短路称为解剖性短路。另一方面, 如肺泡不能交换气体, 则称之为肺泡性短路。解剖性短路和肺泡性短路合称为生理性短路。

生理性短路的净效应主要是没有机会进行肺泡气体交换的静脉血与已进行肺泡气体交换的动脉血相混合, 结果导致动脉血的 PO_2 低、 PCO_2 高, 使肺泡 - 动脉氧差增大。

短路和死腔相关并代表 V_a/Q 的极限

如上述, 短路指因无通气所致的 V_a/Q 为零, 死腔则指因血流为零而致的 V_a/Q 为无限的两种极端状况。

在 V_a/Q 比值连线上, 短路和死腔是两个极端, 可以想像为该比值是由通气为零的一个极端向血流为零的另一个极端运行的系列值。短路存在时, 肺泡气因未与外界空气交换, 其气体成分是静脉血的成分 ($PCO_2 = 46\text{mmHg}$, $PO_2 = 40\text{mmHg}$)。而在死腔, 肺泡气因未与静脉血交换, 其成分是吸入气体的成分 ($PO_2 = 150\text{mmHg}$, $PCO_2 = 0\text{mmHg}$), 在这两种极端之间, 存在某种程度的通气与灌注, 肺通气、肺血液的 PCO_2 和 PO_2 的数值介于这两个极端之间。

1.5. 氧和二氧化碳的血液运输

动脉血和静脉血的气体组成

肺泡气中的 PO_2 高, PCO_2 低, 与入肺(肺动脉)血液相比, 血液离开肺(静脉血)时, 血中氧高、二氧化碳低。肺静脉血流入左心房、左心室, 成体循环动脉血。到达各组织的毛细血管床, 氧离出, 得二氧化碳, 回到右心房的体循环的静脉血 PO_2 降低, PCO_2 升高。右心室泵出这些血液(肺动脉血)通过肺, 血液中的 PO_2 和 PCO_2 有利于氧入血、二氧化碳入肺。

氧的血液运输

血液携带氧的方式有两种: 溶解和与血红蛋白结合。动脉血中可溶解的量与暴露于肺的 PO_2 直接有关。正常肺泡 PO_2 为 100mmHg, 每 100ml 血中有 0.3ml 的溶解氧。血液到达组织时, 氧耗使血中解离氧降到 0.12ml/100ml ($PO_2 = 40\text{mmHg}$), 即释出 0.18ml O_2 /100ml 血。静

息血流量为 5L/min, 有 9ml O_2 /min, 以解离形式释入组织。然而静息氧耗量为 250ml/min。所以身体需有更有效的方式释出氧来应答组织代谢的需要。

血红蛋白能携带大量氧。氧与血红蛋白的 4 个铁原子结合, 因血红蛋白有 4 个铁原子可结合 4 个氧分子, 其量决定于 PO_2 。正常 PO_2 100mmHg, 95% 以上的血红蛋白饱和, 即使在静脉血 PO_2 40mmHg, 仍有 75% 血红蛋白饱和。由于血红蛋白的存在, 100ml 动脉血含有 19ml 氧, 100ml 静脉血含 14ml 氧。即每 100ml 血有 5ml 的氧释入组织, 是溶解形式的氧的 10 倍以上。

氧含量指血中氧的总量, 即溶解氧和与血红蛋白结合的氧的总和。氧容量指能与血红蛋白结合的最大量。氧饱和度即被占据的氧结合位点与总数的比例。三者均受生理与病理因素的影响, 动脉血流经代谢活跃的组织时, 血中氢离子浓度、 PO_2 和温度升高, 使血红蛋白结合氧的能力降低 (血氧饱和度和血氧容量下降), 释出氧量增多。血流到达肺时, 氧离子浓度和 PO_2 降低, 血红蛋白与氧结合增强。

吸入一氧化碳 (CO) 时, CO 与血红蛋白亲和力比氧高 240 倍, 极少量的 CO 即可占据大量的血红蛋白结合位点, 降低血红蛋白的氧容量与氧饱和, 以致只有极少量的氧可供释出和利用。总的效果是肺泡 PO_2 正常, 血液溶解氧正常, 但血氧含量、血氧容量大为降低。

二氧化碳的血液运输

二氧化碳以溶解气体、碳酸氢盐离子和与血红蛋白结合 3 种形式被血液携带, 以碳酸氢盐离子的形式为主。二氧化碳扩散入红细胞, 在碳酸酐酶影响下, 与水结合形成碳酸。碳酸自动解离成氢和碳酸氢盐离子。氢离子与血红蛋白结合, 碳酸氢盐离子从红细胞扩散到血浆。根据 PCO_2 的不同, 有 60% ~ 90% 的二氧化碳借这一机制转变成碳酸氢盐。另外, 红细胞内 5% ~ 30% 的二氧化碳与血红蛋白的球蛋白分子结合生成氨基甲酰化合物。

在肺部 PO_2 高, 使二氧化碳与血红蛋白的结合减少, 促进其释入肺泡气; 在组织细胞, PO_2 低, 使二氧化碳与血红蛋白的结合增加, 促进其从组织细胞移出。

1.6. 肺通气的调控

呼吸节律的控制

延髓和脑桥含足以保持呼吸节律的神经成分——腹侧和背侧呼吸神经元群。脑桥以上横断脑不会改变呼吸的基本节律, 但在延髓以下横断, 节律即停止。

呼吸的基本节律受高级中枢及胸壁和肺的感受器的调制。迷走神经将感受器的传入信号传送到脑。延髓通过膈神经兴奋膈肌, 改变呼吸的深度和频率。在大量空气运动时, 胸髓的运动神经激动肋间肌。

肺通气受 PO_2 、 PCO_2 和 pH 影响

延髓和颈动脉体、主动脉弓的化学感受器对血流中的不同物质敏感。延髓化学感受器或中枢化学感受器对 pH 敏感, 外周化学感受器对动脉血中的 pH、 PO_2 和 PCO_2 均敏感。

由于血脑屏障不能通透 H^+ , 延髓化学感受器不直接感受血液 pH。然而 CO_2 能从血液扩

散到脑脊液, 并转变成 H^+ 和 HCO_3^- 。 H^+ 刺激延髓化学感受器, 从而监测动脉血 PCO_2 。 pH 降低 (PCO_2 升高) 刺激感受器, 增加通气, 呼出 CO_2 , 降低动脉血 PCO_2 和脑脊液中的 H^+ 浓度。由于需要由 CO_2 转化为 H^+ , 感受器对动脉 pH 变化反应不快。

外周化学感受器位于颈动脉体和主动脉体, 对血液 pH 、 PO_2 和 PCO_2 直接反应。颈动脉体对三者均敏感, 但主动脉体对 PO_2 不敏感。这些感受器在正常水平的动脉 pH 、 PO_2 和 PCO_2 时激活, 其活性在 pH 或 PO_2 降低和 PCO_2 增高时增强, pH 、 PO_2 和 PCO_2 相反变化时活性减低。外周化学感受器对动脉 PCO_2 最敏感。

pH 、 PO_2 和 PCO_2 的相对水平影响外周化学感受器对 pH 、 PO_2 和 PCO_2 的敏感性。 PO_2 和 pH 低时, 颈动脉体对 PCO_2 的敏感性增高; PCO_2 升高时主动脉体对氧的敏感性增高。但是在高山 PO_2 因大气压低而降低时刺激通气也降低 PCO_2 , 因 CO_2 呼出多。 PCO_2 降低使通气的主要驱动力和主动脉体对动脉氧的敏感性下降。这进一步导致动脉 PCO_2 的下降, 增强氧对通气的刺激效应。最终在对低氧的兴奋效应和低二氧化碳的抑制效应之间达到一种平衡。

1.7. 肺在调节酸碱平衡中的作用

通气对酸碱变化的反应

通气的变化影响 CO_2 - 碳酸氢盐缓冲系统, 从而影响动脉血 pH 。 CO_2 在血液中的反应为:



应用 Henderson-Hasselbach 方程, 此反应可表达为:

$$\text{pH} = 6.1 + \lg \left([\text{HCO}_3^-] / \text{PCO}_2 \right) \quad (2)$$

PCO_2 的 mmHg 乘以 0.03 转变为 mEq/L PCO_2 :

$$\begin{aligned} 7.4 &= 6.1 + \lg \left[(24\text{mEq/L}) / (0.03 \times 40\text{mmHg}) \right] \\ &= 6.1 + \lg (20/1) \end{aligned} \quad (3)$$

此式表明, 只要 $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ 的比值为 20:1, pH 即为 7.4。为保持这一正常的 pH , 身体需要调整 HCO_3^- 和 CO_2 两者的量。

动脉血 H^+ 浓度, 除肺功能外, 可因代谢而改变, 可分别造成呼吸性酸中毒/碱中毒和代谢性酸/碱中毒。代谢性酸中毒时 (酸血症), PCO_2 因反应 (1) 向左驱动而升高。如上述, 通气增加, PCO_2 降低, 驱使反应 (1) 进一步左移, 降低 H^+ 浓度。此外肾将产生碳酸氢盐和分泌 H^+ 。

同样, 如因代谢性碱中毒, 动脉血 H^+ 浓度降低 (碱血症) 时, 将使反应 (1) 式向右移, 降低 PCO_2 , 降低的 PCO_2 和 H^+ 浓度, 将降低通气使 PCO_2 积聚, 产生附加的 H^+ , 帮助 pH 恢复正常。

改变了的通气引起酸碱变化

肺既能代偿酸碱失衡, 也可以引起酸碱失衡。肺不能移出 CO_2 将导致动脉血 PCO_2 升高和酸血症。这是因为 PCO_2 升高导致酸生成增多 [反应 (1) 式]。同样, 不适当地移除 CO_2 将减低动脉血的 PCO_2 , 引起碱血症。